





Composition for controlled release of an active substance and method for the preparation of such a composition

Patent number: JP7508532T
Publication date: 1995-09-21
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international: **A61K9/20; A61K9/20;** (IPC1-7): A61K47/36; A61K9/22
- european: A61K9/20H6F4; A61K9/20H8
Application number: JP19930503184T 19930702
Priority number(s): WO1993NL00138 19930702; NL19920001196 19920703

Also published as:

 WO9401091 (A1)
 EP0648115 (A1)
 US5629018 (A1)
 NL9201196 (A)
 EP0648115 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP7508532T

Abstract of corresponding document: **US5629018**

PCT No. PCT/NL93/00138 Sec. 371 Date Feb. 15, 1995 Sec. 102(e) Date Feb. 15, 1995 PCT Filed Jul. 2, 1993 PCT Pub. No. WO94/01091 PCT Pub. Date Jan. 20, 1994
 In a composition for delayed release of an active substance, the active substance is incorporated in a polysaccharide matrix which consists of an essentially crystalline straight-chain glucan and contains a glucan-degrading agent. The glucan is in particular an alpha -glucan which has essentially a helix structure. The glucan-degrading agent is preferably alpha -amylase. The composition can contain high-molecular materials such as proteins, allergens, vaccine substances and microorganisms, and preferably has the form of compressed tablets.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-508532

第3 部門第2 区分

(43) 公表日 平成7 年(1995) 9月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	P I
A 6 1 K 47/36	C	7433-4C	
9/22	F	9455-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平6-503184
(86) (22) 出願日	平成5 年(1993) 7 月 2 日
(85) 翻訳文提出日	平成6 年(1994) 12 月 30 日
(86) 国際出願番号	P C T / N L 9 3 / 0 0 1 3 8
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 0 1 0 9 1
(87) 国際公開日	平成6 年(1994) 1 月 20 日
(31) 優先権主張番号	9 2 0 1 1 9 6
(32) 優先日	1992 年 7 月 3 日
(33) 優先権主張国	オランダ (N L)

(71) 出願人 ネーデルランドセ・オルガニザティエ・フール・テゲバスターナトウールベテンシヤツペリーク・オンデルツエク・ティエヌオー

オランダ国エヌエル-2628 ブイケイ デルフト・シエマケルストラート97

(72) 発明者 ベゼマー, アリー・コルネリス
オランダ国エヌエル-3958 シーシー アメロンゲン・ブルゲルメースター ジエイエイチアール エイチ ブイ デイ ポツシユストラート111

(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

(57) 【要約】

本発明は、活性物質が、実質的に結晶性の直鎖状グルカンからなりそしてグルカン分解試薬を含む多糖マトリックス内に取り込まれている、活性物質の徐放出のための組成物を提供する。グルカンは具体的には、実質的に螺旋状構造を有する α -グルカンである。グルカン分解試薬は α -アミラーゼであることが好ましい。この組成物は、蛋白質、アレルゲン、ワクチン物質、および微生物のような高分子物質を含むことができ、そして圧縮錠剤の形態を有することが好ましい。

請求の範囲

1. 活性物質が多糖マトリックス内に取り込まれており、そしてこのマトリックス材が實質的に結晶性直鎖状のグルカンおよびグルカン分解試薬を含んでなることを特徴とする、活性物質の徐放出のための組成物。
2. グルカンが α -グルカンである、請求の範囲1に記載の組成物。
3. グルカンが實質的に螺旋状の構造を有する、請求の範囲1もしくは2に記載の組成物。
4. マトリックス材がアミロデキストリンもしくは螺旋状構造を有するアミロースから得られる分画を含んでなる、請求の範囲3に記載の組成物。
5. グルカン分解試薬が α -アミラーゼである、請求の範囲1-4の内の一つに記載の組成物。
6. 0.05-15重量%のグルカン分解試薬を含む、請求の範囲1-5の内の一つに記載の組成物。
7. 活性物質が0.01-80重量%、好ましくは0.05-25重量%の量で存在する、請求の範囲1-6の内の一つに記載の組成物。
8. 活性物質が1,500ダルトンを上回る分子量を有する、請求の範囲1-7の内の一つに記載の組成物。
9. 活性物質が蛋白質もしくは微生物である、請求の範囲1-8の内の一つに記載の組成物。
10. 實質的に直鎖状のグルカンを顆粒化させ、そして顆粒化の以前もしくは後に活性物質およびグルカン分解試薬と混合させ、そして顆粒化混合物を所望の形態にさせることを特徴とする、前述の請求の範囲の内の一つに記載の組成物の調製のための方法。

物である。

マトリックス材がセルロースもしくはセルロース誘導体のような β -グルカンである徐放出のための組成物は、中でも国際公開第88,10284号およびオランダ特許出願公開第87,02294号 (= 英国特許出願公開第2,195,893号) において開示されている。経口投与のための薬剤の制御された放出のためのマトリックスとしての無毒粉砕製剤は、J. HermanおよびJ. P. Remon, Int. J. Pharmaceutics, 56, 51-63および65-70 (1989) において記載されている。

活性物質の徐放出のための既知の組成物は、物質が環境内において溶解するもしくはマトリックス材を通して効果的に拡散する場合にのみ放出が可能であるに過ぎないという欠点を有していることがよくある。そのうえ既知の組成物の活性物質は普通は理想的な零次反応速度に従って、すなわち単位時間当たりの定常的な量が継続して生じてくるわけではなく、一次反応速度に従って、すなわち単位時間当たりに低減もしくはより少なくなる量が生じるに過ぎず、そのうえマトリックスとして用いられる材質は高価であることがよくある。

本発明の目的は、遅延型の様式において、そして予め決められた期間内に活性物質を放出し、そのうえ健康および/または環境に無害であり、そしてさらに利用の際に経済的である組成物ならびにその調製のための方法を提供することである。この組成物は、高分子量を有し、そしてそのうえ低pHもしくは高温環境のような所定の条件下において変化を生じやすい活性物質の徐放出に特に適するはずである。

この目的は、本発明に従う組成物により達成され、そしてこの組成物

活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

本発明は、標的環境内における活性物質の徐放出のための組成物に関する、その活性物質は多糖マトリックス内に取り込まれている。

哺乳類の胃腸管内における経口投与のための酵素の徐放出を一例とする活性物質の徐放出のための組成物は複数の利点をするが、その理由の中でも、活性物質の投与を少ない投与回数で行うことができるため、そして標的環境内においてより定常的な濃度を得ることができるためである。

徐放出のための組成物は多様な形態が知られている。徐放出のある形態は、活性物質を含むマトリックスの存在を含んでなることができ、そのマトリックスは水性環境内においてゆっくりと溶解し、そしてそのため遅延型の様式において活性物質を放出するが、この種類の組成物はいずれも欧州特許出願公開第241179号において開示されている。マトリックスがキサンタン (xanthan) のような天然の多糖により形成されるこの種類の組成物は、国際公開第87/05212号において開示されている。この方法の改良に従って活性物質を、中でも英国特許第2,241,485号において開示されている水溶性ストッパーが設置されている不溶性カプセル内に詰め込む。

徐放出のための組成物の他の形態は、例えば欧州特許出願公開第381182号において開示される、活性物質が浸食により放出される組成

はこの目的のためには活性物質が取り込まれているマトリックス材が主に結晶性直鎖状グルカンおよびグルカン分解剤を含むことを特徴とする。グルカンは α -グルカン、特に α -1,4-グルカンであることが好ましく、そして主に螺旋状構造を有することが好ましい。

α -1,4-グルカンは、1-位および4-位を介する α -架橋により互いに結合されている無水グルコース単位からなる主に直鎖状の多糖であると理解される。他の直鎖状グルコース (多糖類) も、それらが例えば β -1,3-グルカンのような螺旋様構造をとることができる場合には使用することができる。

適切な α -1,4-グルカンは、一般的に澱粉分画および澱粉誘導体である。 α -1,4-グルカンは例えばアミロースであることができる。アミロースは、100-1,000程度の重合度 (DP) を有する直鎖状の α -1,4-無水グルコースである。アミロースのある形態のものはいわゆるアミロースV (Avebe社) であり、このアミロースは無定型構造を有し、そして硫酸マグネシウムにより水溶液から沈殿を生じる。アミロースVから得ることができる結晶構造を有する産物からできているものを使用することが好ましい。このいわゆる螺旋状アミロースすなわち結晶性アミロースは、アミロースを水に溶解させ、そして1-ブタノールのような複合体形成試薬で複合体形成を行い、その後この複合体形成試薬を注意深く行う噴霧乾燥によるか、あるいはエタノール、メタノール、もしくはアセトンのような適切な溶媒での処理により除去することができる。複合体形成試薬を用いるアミロースの分別は、W.

Dvonch et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 1748-1750 (1950) および S. Lanský

特表平7-508532 (3)

l al. ibid., 71, 4066-4075 (1949) により記載されている。

本発明に従う組成物中において使用するべき結晶性および/または螺旋状アミロースもやはり、複合体形成試験を使用し、さらにその複合体を洗浄してアミロペクチンを除去することを含む類似の方法において澱粉から直接取得することができる。

水溶液からアミロースを沈殿させることによって結晶性螺旋状アミロースを製造するのに適する複合体形成試薬は当業者に知られている。これらには、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、シクロヘキサン、1, 1, 1-および1, 1, 2-トリクロロエタン、ベンゼン、クロロホルム、フルオロベンゼン、 α -キシレン、2, 3-ジメチルブタン、ブタノール、アミルアルコール、シクロヘキサノール、ヘキサノール、および2-オクタノールのような C_4 - C_8 アルコール類およびフェノール類、イソプロピルケトン、キノリン、塩水クロラル、醇酸などがある。例えば J. Muelgaerl, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 16 Ed. Melville, Wolfrom, Acad. Press (1961) を参照せよ。

分枝グルカン、特にアミロペクチン類を脱分枝させることにより得られる誘導体もやはり適切である。この目的のためにはアミロペクチンの α -1, 6結合を、好ましくは直鎖状のデキストリンであるアミロデキストリンの形成を伴う酵素により破壊する (Kobayashi, S, et al., *Cereal Chem.* 53, 71-74 (1968), およびオランダ特許第160, 615号を参照せよ)。これは1

5-75程度の鎖長 (DP) を有し、最高値は15と25との間であり、そして最高値は45と75との間である。アミロデキストリンはアミロースV螺旋と類似しており、一巻き当たり約6-7の無水グルコース単位を含む螺旋状形態をとっている。

本組成物における利用に適する結晶性 α -1, 4-グルカンは、赤外吸収スペクトルにより不適当な種類のグルカンと識別することができる。結晶性アミロースおよびアミロペクチンはちょうどシクロデキストリンと同じように、約1150, 1080, および1020 cm^{-1} における鋭利な吸収を有するものの、無定型アミロースはこれらの周波数においてブロードなもしくは識別することができないような吸収のみを示すに過ぎない。

グルカン分解試薬は、組成物の意図される用途の機能として選択する。ヒトを初めとする哺乳類の消化管内における放出のために使用する場合には、分解試薬はアミラーゼ、および特に α -アミラーゼであることが好ましく、これは澱粉を普通に開裂させる酵素である。したがって組成物は妨げとなることなく胃の酸性条件を通過することができ、その後より中性的な条件下においてこのグルカンが分解され、そして活性物質が徐々に放出される。

置くべきことに、グルカン分解試薬と組み合わせ、マトリックス形成材としてのこのような結晶性直鎖状グルカンを含んでなる錠剤および他の投与形態は一定の条件下においてはほとんどもしくは全く崩壊を受けず、そして他の条件下においては依然として崩壊を受けることが可能であることを発見した。この投与形態は、例えば咽喉内におけるもののようない内在性の α -アミラーゼあるいは酸のいずれによっても攻撃をほと

んどもしくは全く受けないことも置くべきことである。そのうえ錠剤は崩壊に対して耐性を示し、そして微結晶性セルロース (例えば Avicel) (商標) よりも崩壊に対する耐性がしばしば高いことを発見した。

マトリックス材は少なくとも5重量%の水を含むことが好ましい。その材質が5%を下回る水を含む場合には、利用可能な放出パターンが得られるものの、力価は微結晶セルロースのものと同程度であるか、あるいはそれより劣ることさえある。この材質は25重量%を上回らない水を含むことが好ましく、そして20重量%を上回らない水を含むことがより好ましい。具体的にはマトリックス材は7-16重量%の水を含む。

そのうえマトリックス材は他の賦形剤および補助剤を含むことができる。したがって例えば40重量%までの含有量の螺旋状構造を有していないアミロースの存在は妨害にはならない。多くの種類の澱粉は約25%のアミロースを含み、そしてそのためマトリックス形成用材質のための出発物質としてこの澱粉を使用する場合にはこれを除去する必要がない。利用可能な補助剤はそれ自体活性物質の組成物について知られている補助剤であり、それらはステアリン酸マグネシウムを例とする滑沢剤、共溶媒、pH調整剤、保存料、崩壊剤、着色料、矯味薬などのようなものである。

乳糖を一例とする基本的には不活性である補助剤のような、マトリックスからの活性物質の放出パターンを変化させる補助剤も存在することができて有利である。

活性物質は実質的にはいずれかの所望の濃度においてマトリックス材中に存在することができる。選択される濃度は大部分は意図される用途および活性物質の種類により決定される。したがって酵素の場合におけ

る多くの事例においては低濃度で十分であろう。一般的には活性物質の量は例えば組成物の0.01-80重量%に調合することができ、この量は部分的には所望の用量に依存する。より具体的にはこの量は0.05と25重量%との間である。この範囲内においては、活性物質の残存量に依存しない放出速度、すなわち4-6時間の間を例とする少なくとも第一部分の放出期間の間には零次曲線を有する放出速度が得られる。これもやはり本発明に従う組成物の予期せぬ特徴である。

本発明に従う組成物の放出速度を、以下に示すパラメーター、つまりマトリックス材中の活性物質濃度、用量単位形態、特に表面積/容量比、組成物を圧縮させる力、グルカン分解剤の濃度、あるいはコーティングもしくは不活性賦形剤のような崩壊遅延剤の存在、の内の一つもしくは複数を変化させることにより調整することができる。

活性物質は多様な性質のものであることができる。その例は、経口的、経腸的、経腸的、もしくは経皮的投与のための薬剤、診断用試薬、飼料、あるいはコンディショニング剤 (conditioning agents)、矯味薬、肥料、あるいは水もしくは土壌に添加すべき栄養素、保存料、ワクチン物質、ホルモン、遺伝子物質、有害生物防除剤、誘引物質、および成長促進物質などである。活性物質もまた、酵母、糸状菌類、細菌、およびウイルスのような微生物類、ならびにそれらの誘導体を含んでなるものと理解される。活性物質の混合物を本発明に従う組成物により投与することもできる。放出を、動物の胃腸管のような水性媒体中において、あるいは植物中において、あるいは土壌中において引き起こすことが可能である。

本発明に従う組成物は、具体的には1,000グルトンを上回る、特

特表平7-508532 (4)

に1,500グルトンを上回る、あるいは5,000グルトンを超す上回るような高分子量の物質、そして追加的に水にはほとんど溶解しない物質の制御された放出に適する。これらの例は、酵素、アレルギー、ワクチン物質、および多糖のような蛋白質である。

この組成物に、さらなる保護を強化する、もしくは放出の遅延を更新させることを確実に提供する、あるいは例えば着色的もしくは風味を加える機能を有するコーティングを施すことができる。この組成物は、一例では顆粒形態もしくは粉末形態での活性物質を含むマトリックス材が存在するカプセルの形態であることもできる。

本発明に従う組成物は、錠剤、粉末、顆粒、および挿入剤のようないずれかの所望の形態であることができる。

錠剤は、活性物質をマトリックス材としての結晶性グルカンおよびいずれかの他の補助剤と共に混合させた後に直接圧縮することができる。しかしながらこの混合物を、活性物質とマトリックス材との物理的混合の以前もしくは後に顆粒化させ、そしてその後に錠剤化させることが好ましい。

後放出の結果として活性物質は、その物質がヒトもしくは動物の腸系に放出される以前に、例えば胃の酸性条件を通過することができる。

実施例1

アミロデキストリンおよび α -アミラーゼ (Dexlo P (商標)) の物理的混合物を、20分間攪拌することにより丸底フラスコ内において調製した。アミラーゼの濃度は0.5および2.0質量%であった。ブランク (アミラーゼ抜き) も調製した。300mgの重量、13mm

B2 アミロデキストリン+0.3mgのグルコースオキシダーゼ (0.1%) :

錠剤の侵食は酵素で飽和させたpH7.0の20mlの0.1モル/lのPBS (リン酸緩衝食塩水) を中において決定した。酵素活性 (表1、2、および3)、ならびに1mlのサンプルの蛋白質濃度 (表4) は以下に示す方法を使用して、様々な間隔において決定した。

セルラーゼ: 基質 カルボキシメチルセルロース、糖の還元、N. Nelson: A Photometric Adaptation of the Somogyi Method for the Determination of Glucose; J. Biol. Chem. 103 375-380 (1944) に従う:

キシラナーゼ: 基質 キシラン、糖の還元、Nelson-Somogyi (先を参照せよ) に従う:

グルコースオキシダーゼ: Methods in Enzymology V161, Biomass Part B, Academic Press, New York, 1988からのR. L. KelleyおよびC. A. Reddy, Glucose Oxidase of Phanerochaete chrysosporium.

蛋白質: BCA プロテインアッセイキット (Protein Assay Kit) (Pierce社)。

の直径、および1.3cm²の表面積を有する錠剤を、5分間に50kNの圧縮力を使用してその混合物から圧縮した。錠剤の侵食はpH7.0の50mlのPBS (リン酸緩衝食塩水) を含むゴニカルフラスコ内において決定した。室温において18時間置置させた後 (150rpm)、ブランク錠剤はほとんど侵食せず、0.5%のアミラーゼを含む錠剤は約75%が侵食し、そして2.0%のアミラーゼを含む錠剤は完全に侵食した。

実施例11

アミロデキストリンおよび酵素 (Dexlo P (商標)) の物理的混合物を、20分間攪拌することにより丸底フラスコ内において調製した。300mgの重量、13mmの直径、および1.3cm²の表面積を有する錠剤を、10分間に100kNの圧縮力を使用してその混合物から圧縮した。

300mgの錠剤は以下に示す組成物、

T1 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +66mgのセルラーゼ (22%) :

T2 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +15mgのキシラナーゼ (5%) :

T3 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +0.3mgのグルコースオキシダーゼ (0.1%) :

ならびに以下に示すブランクであった。

B1 アミロデキストリン+66mgのセルラーゼ (22%) :

B2 アミロデキストリン+15mgのキシラナーゼ (5%) :

表1

錠剤T1-2およびB1-2のセルラーゼアッセイにおける還元力 (U)

時間 (h)	T1	B1	T2	B2
0	1.60	-	0.90	-
3	43.0	9.80	13.7	2.80
5	56.2	-	20.0	-
7	65.0	-	30.7	-
22	83.9	113.2	55.2	12.1

- : 未測定

表2

錠剤T1-2およびB1-2のキシラナーゼアッセイにおける還元力 (U)

時間 (h)	T1	B1	T2	B2
0	7.20	-	1.66	-
3	174.2	88.0	24.4	8.20
5	235.8	-	48.9	-
7	254.1	-	62.7	-
22	286.5	158.7	127.3	29.3

- : 未測定

特表平7-508532 (6)

れは以下に示すようなものである。(a) pH 7. 0において直接的に決定し、そして(b) pH 2. 0において1時間インキュベートした後、pH 7. 0において決定した。セルラーゼ剤の還元力から測定される活性の変化を表5において示し、そしてキシラナーゼ剤のものを表6に示す。これらの剤は事実上酸耐性であるように思われる。

表5

酸処理をしたセルラーゼ剤およびしていないもののセルラーゼおよびキシラナーゼアッセイにおける還元力の比較

時間 (h)	セルラーゼアッセイ		キシラナーゼアッセイ	
	pH 2-7	pH 7	pH 2-7	pH 7
0	0.34	2.40	3.40	13.40
1	4.01	8.10	21.45	44.37
2	16.79	15.84	64.11	74.79
3	16.96	17.54	94.70	97.06
4	20.64	21.38	108.00	111.80

表3

剤T3およびB3のグルコースオキシダーゼ活性(U)

時間 (h)	T3	B3
0	0.00	-
1	1.42	-
3	3.40	0.011
5	9.22	-
7	11.8	-
22	-	0.031

- : 未測定

表4

剤T1-2およびB1-2からの放出蛋白質の総量

時間 (h)	T1 (mg)	B1 (mg)	T2 (mg)	B2 (mg)
0	0.30	-	0	-
3	25.9	11.9	1.39	0
5	30.6	-	4.45	-
7	36.1	-	6.44	-
22	39.9	21.1	9.94	3.78

- : 未測定

実施例 III

66 mgのセルラーゼおよび15 mgのキシラナーゼをそれぞれ含む剤を、実施例 Iの方法に従い、100 kN/10分において圧縮した。放出パターンは実施例 Iにおいて記載の様式において決定し、そ

表6

酸処理をしたキシラナーゼ剤およびしていないもののキシラナーゼおよびセルラーゼアッセイにおける還元力の比較

時間 (h)	キシラナーゼアッセイ		セルラーゼアッセイ	
	pH 2-7	pH 7	pH 2-7	pH 7
0	2.78	4.60	0	0.64
1	4.32	9.16	0.61	2.84
2	10.21	19.96	3.25	7.54
3	23.69	33.90	9.87	13.92
4	35.69	51.20	15.10	18.97

実施例 IV

アミロデキストリン/α-アミラーゼ中における1 mgの酵母細胞(サッカロミセス セレビシアエ (*Saccharomyces cerevisiae*))、剤当たり10⁷細胞を含む600 mgの剤を、実施例 Iにに従い20秒間に5 kNの力を使用して圧縮した。この剤に様々な予備処理をし、そしてその後pH 7を有するリン酸緩衝水溶液中に入れた。このpHにおいては剤は1時間後に崩壊を生じて酵母細胞を放出した。生存率はコロニー形成単位(cfu)を計測することにより確認した。結果を表7においてまとめた。

表7

作業	予備処理		処理 pH = 7	細胞数 (cfu/ml)
	熱	酸		
1	純粋な酵母エキストラクト		1h	1.3*10 ⁶
2	酵母を含む剤		1h	< 1
3	85°C/30s	-	1h	1.8-2.6*10 ⁴
4	85°C/60s	-	1h	1.0-1.1*10 ⁴
5	85°C/60s	pH=2/1h	1h	0.75*10 ⁴
6	-	pH=2/1h	1h	0.66-1.2*10 ⁴

表7は、本発明に従って調製される剤はしばらくの間熱および酸の両方に対して耐性であることを示しており、酸処理は胃を通過する過程を模擬している。中性のpHにおける剤の崩壊により生存可能な細胞が放出される。

実施例 V

増殖状態を有するアミロースの調製(不安定形態) :

a) 澱粉の分別 :

2 mlの2-メチル-1-ブタノールを含む1リットルの水中に、160°Cにおいて100 gの澱粉を溶解させた。澱粉の安定化のために0.1重量%の硫酸ナトリウムを添加した。この溶液を冷却させた後に結晶性アミロース-2-メチルブタノール複合体が沈降した。この沈降物を遠心処理により回収し、そしてアミロペクチン(溶解する)を除去する目的で2-メチル-1-ブタノールの溶液で数回洗浄した。次には複合

特表平7-508532 (6)

合体中の水を、この複合体を遠心処理（初回）もしくは濾過によりエタノールで洗浄することにより除去した。この要領で複合体を結晶性アミロース-エタノール複合体へと転化させる。いわゆる準安定形態（この形態におけるアミロースは冷水に一時的に溶解するためである）は、五酸化リンの存在下において、50℃下で、減圧下において（1mmHg）エタノールを除去することにより得られる。

b) アミロースの分別：

原材料としてアミロースを選択する場合には、アミロペクチンを除去するのに必要な洗浄段階を省略することができる。残りのものに関しては、処理法は先に記載したものに類似する。

他の多くの複合化剤を2-メチル-1-ブタノールの代わりに使用することができることに気付くであろう。しかしながら各複合化剤の臨界濃度を考慮に入れるべきであり、澱粉に関しては臨界濃度を用い、そしてアミロースに関しては臨界濃度もしくはそれを上回る濃度を使用することができる。数々の結合剤の内の幾つかのものの臨界濃度を以下にまとめてある（J. Mustgeert, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 16, pp 300-305 (1961) より）：結合剤（100ml）の水当たりのgにおける臨界濃度）：

1-ブタノール（4.2）	イソプロピルケトン（0.6）
アミルアルコール（1.8）	シクロヘキサノール（0.5）
1-ヘキサノール（0.3）	フェノール（2.5）
2-オクタノール（0.04）	キノリン（0.6）
塩化クロラル（5-8）	尿酸（11）

補正書の写し（翻訳文）提出書（特許法第184条の8）

平成6年12月30日

特許庁長官 高 島 重 昭

1. 特許出願の表示

PCT/NL93/00138

2. 発明の名称

活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

3. 特許出願人

住 所 オランダ国エヌエール2628ブイケイ デルフト・シエマゲルストラート97

名 称 ネーデルランドセ・オルガニザティエ・フール・テゲバスター・ナトウールベチンシヤツベリク・オンデルツエク・チエヌエー

4. 代理人 〒107

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

氏 名 日本自転車会館

氏 名 (6078) 弁護士 小田 島 平 吉

電 話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1994年7月6日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し（翻訳文）

1通

実施例I-Vにおいて詳細を説明したものに類似する澱粉をアミロデキストリンの代わりに螺旋状のアミロースを用いて調製することができ、類似する結果が得られる。

請求の範囲

1. 活性物質が多糖マトリックス内に取り込まれており、そしてそのマトリックス材が実質的に螺旋状の構造を有する少なくとも35重量%の結晶性直鎖状α-グルカンおよびグルカン分解試薬を含んでなり、そしてその活性物質が0.01-80重量%で存在することを特徴とする、活性物質の徐放出のための組成物。
2. マトリックス材がアミロデキストリンもしくは螺旋状構造を有するアミロースから得られる分画を含んでなる、請求の範囲1に記載の組成物。
3. グルカン分解試薬がα-アミラーゼである、請求の範囲1もしくは2に記載の組成物。
4. 0.05-15重量%のグルカン分解試薬を含む、請求の範囲1-3の内の一つに記載の組成物。
5. 活性物質が0.05-25重量%の量で存在する、請求の範囲1-4の内の一つに記載の組成物。
6. 活性物質が1,500ダルトンを上回る分子量を有する、請求の範囲1-5の内の一つに記載の組成物。
7. 活性物質が蛋白質もしくは微生物である、請求の範囲1-6の内の一つに記載の組成物。
8. 実質的に直鎖状であるα-グルカンを顆粒化させ、そして顆粒化の以前もしくは後に活性物質およびグルカン分解試薬と混合させ、そして顆粒化させた混合物を所望の形態にさせることを特徴とする、前述の請求の範囲の内の一つに記載の組成物の調製のための方法。

国際調査報告

PCT/ML 93/00138

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In cases where multiple classifications apply, indicate each)		
According to International Patent Classification (IPC) in its latest modified form: Int. Cl. 5 A61K9/20		
II. FIELD SEARCHED		
Minimum Documentation Sought?		
Classification System	Classification System	
Int. Cl. 5	A61K	
Documentation Sought after this Minimum Documentation is not found (see note: Documentation is located in the prior art)?		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT?		
Category *	Character of Document, if not indicated, where appropriate, of the relevant passage	Relevance to Claim No.
X	MO, A, 8 900 045 (RIKER LABORATORIES) 12 January 1989	1, 2, 5, 7, 10
Y	see page 6, line 14 - line 29 see page 8 - page 9; example 1	3, 4, 8, 9
Y	MO, A, 8 900 401 (THE UNITED STATES OF AMERICA) 26 January 1989 see page 13; example 4	8, 9
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 349 20 September 1989 & JP, A, 63 104 926 (TOKYO YAMABE CO LTD) 10 May 1988 see abstract	3, 4
* Special categories of cited documents: ¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶ ¹⁷ ¹⁸ ¹⁹ ²⁰ ²¹ ²² ²³ ²⁴ ²⁵ ²⁶ ²⁷ ²⁸ ²⁹ ³⁰ ³¹ ³² ³³ ³⁴ ³⁵ ³⁶ ³⁷ ³⁸ ³⁹ ⁴⁰ ⁴¹ ⁴² ⁴³ ⁴⁴ ⁴⁵ ⁴⁶ ⁴⁷ ⁴⁸ ⁴⁹ ⁵⁰ ⁵¹ ⁵² ⁵³ ⁵⁴ ⁵⁵ ⁵⁶ ⁵⁷ ⁵⁸ ⁵⁹ ⁶⁰ ⁶¹ ⁶² ⁶³ ⁶⁴ ⁶⁵ ⁶⁶ ⁶⁷ ⁶⁸ ⁶⁹ ⁷⁰ ⁷¹ ⁷² ⁷³ ⁷⁴ ⁷⁵ ⁷⁶ ⁷⁷ ⁷⁸ ⁷⁹ ⁸⁰ ⁸¹ ⁸² ⁸³ ⁸⁴ ⁸⁵ ⁸⁶ ⁸⁷ ⁸⁸ ⁸⁹ ⁹⁰ ⁹¹ ⁹² ⁹³ ⁹⁴ ⁹⁵ ⁹⁶ ⁹⁷ ⁹⁸ ⁹⁹ ¹⁰⁰ ¹⁰¹ ¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴ ¹⁰⁵ ¹⁰⁶ ¹⁰⁷ ¹⁰⁸ ¹⁰⁹ ¹¹⁰ ¹¹¹ ¹¹² ¹¹³ ¹¹⁴ ¹¹⁵ ¹¹⁶ ¹¹⁷ ¹¹⁸ ¹¹⁹ ¹²⁰ ¹²¹ ¹²² ¹²³ ¹²⁴ ¹²⁵ ¹²⁶ ¹²⁷ ¹²⁸ ¹²⁹ ¹³⁰ ¹³¹ ¹³² ¹³³ ¹³⁴ ¹³⁵ ¹³⁶ ¹³⁷ ¹³⁸ ¹³⁹ ¹⁴⁰ ¹⁴¹ ¹⁴² ¹⁴³ ¹⁴⁴ ¹⁴⁵ ¹⁴⁶ ¹⁴⁷ ¹⁴⁸ ¹⁴⁹ ¹⁵⁰ ¹⁵¹ ¹⁵² ¹⁵³ ¹⁵⁴ ¹⁵⁵ ¹⁵⁶ ¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ¹⁵⁹ ¹⁶⁰ ¹⁶¹ ¹⁶² ¹⁶³ ¹⁶⁴ ¹⁶⁵ ¹⁶⁶ ¹⁶⁷ ¹⁶⁸ ¹⁶⁹ ¹⁷⁰ ¹⁷¹ ¹⁷² ¹⁷³ ¹⁷⁴ ¹⁷⁵ ¹⁷⁶ ¹⁷⁷ ¹⁷⁸ ¹⁷⁹ ¹⁸⁰ ¹⁸¹ ¹⁸² ¹⁸³ ¹⁸⁴ ¹⁸⁵ ¹⁸⁶ ¹⁸⁷ ¹⁸⁸ ¹⁸⁹ ¹⁹⁰ ¹⁹¹ ¹⁹² ¹⁹³ ¹⁹⁴ ¹⁹⁵ ¹⁹⁶ ¹⁹⁷ ¹⁹⁸ ¹⁹⁹ ²⁰⁰ ²⁰¹ ²⁰² ²⁰³ ²⁰⁴ ²⁰⁵ ²⁰⁶ ²⁰⁷ ²⁰⁸ ²⁰⁹ ²¹⁰ ²¹¹ ²¹² ²¹³ ²¹⁴ ²¹⁵ ²¹⁶ ²¹⁷ ²¹⁸ ²¹⁹ ²²⁰ ²²¹ ²²² ²²³ ²²⁴ ²²⁵ ²²⁶ ²²⁷ ²²⁸ ²²⁹ ²³⁰ ²³¹ ²³² ²³³ ²³⁴ ²³⁵ ²³⁶ ²³⁷ ²³⁸ ²³⁹ ²⁴⁰ ²⁴¹ ²⁴² ²⁴³ ²⁴⁴ ²⁴⁵ ²⁴⁶ ²⁴⁷ ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰ ²⁵¹ ²⁵² ²⁵³ ²⁵⁴ ²⁵⁵ ²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁸ ²⁵⁹ ²⁶⁰ ²⁶¹ ²⁶² ²⁶³ ²⁶⁴ ²⁶⁵ ²⁶⁶ ²⁶⁷ ²⁶⁸ ²⁶⁹ ²⁷⁰ ²⁷¹ ²⁷² ²⁷³ ²⁷⁴ ²⁷⁵ ²⁷⁶ ²⁷⁷ ²⁷⁸ ²⁷⁹ ²⁸⁰ ²⁸¹ ²⁸² ²⁸³ ²⁸⁴ ²⁸⁵ ²⁸⁶ ²⁸⁷ ²⁸⁸ ²⁸⁹ ²⁹⁰ ²⁹¹ ²⁹² ²⁹³ ²⁹⁴ ²⁹⁵ ²⁹⁶ ²⁹⁷ ²⁹⁸ ²⁹⁹ ³⁰⁰ ³⁰¹ ³⁰² ³⁰³ ³⁰⁴ ³⁰⁵ ³⁰⁶ ³⁰⁷ ³⁰⁸ ³⁰⁹ ³¹⁰ ³¹¹ ³¹² ³¹³ ³¹⁴ ³¹⁵ ³¹⁶ ³¹⁷ ³¹⁸ ³¹⁹ ³²⁰ ³²¹ ³²² ³²³ ³²⁴ ³²⁵ ³²⁶ ³²⁷ ³²⁸ ³²⁹ ³³⁰ ³³¹ ³³² ³³³ ³³⁴ ³³⁵ ³³⁶ ³³⁷ ³³⁸ ³³⁹ ³⁴⁰ ³⁴¹ ³⁴² ³⁴³ ³⁴⁴ ³⁴⁵ ³⁴⁶ ³⁴⁷ ³⁴⁸ ³⁴⁹ ³⁵⁰ ³⁵¹ ³⁵² ³⁵³ ³⁵⁴ ³⁵⁵ ³⁵⁶ ³⁵⁷ ³⁵⁸ ³⁵⁹ ³⁶⁰ ³⁶¹ ³⁶² ³⁶³ ³⁶⁴ ³⁶⁵ ³⁶⁶ ³⁶⁷ ³⁶⁸ ³⁶⁹ ³⁷⁰ ³⁷¹ ³⁷² ³⁷³ ³⁷⁴ ³⁷⁵ ³⁷⁶ ³⁷⁷ ³⁷⁸ ³⁷⁹ ³⁸⁰ ³⁸¹ ³⁸² ³⁸³ ³⁸⁴ ³⁸⁵ ³⁸⁶ ³⁸⁷ ³⁸⁸ ³⁸⁹ ³⁹⁰ ³⁹¹ ³⁹² ³⁹³ ³⁹⁴ ³⁹⁵ ³⁹⁶ ³⁹⁷ ³⁹⁸ ³⁹⁹ ⁴⁰⁰ ⁴⁰¹ ⁴⁰² ⁴⁰³ ⁴⁰⁴ ⁴⁰⁵ ⁴⁰⁶ ⁴⁰⁷ ⁴⁰⁸ ⁴⁰⁹ ⁴¹⁰ ⁴¹¹ ⁴¹² ⁴¹³ ⁴¹⁴ ⁴¹⁵ ⁴¹⁶ ⁴¹⁷ ⁴¹⁸ ⁴¹⁹ ⁴²⁰ ⁴²¹ ⁴²² ⁴²³ ⁴²⁴ ⁴²⁵ ⁴²⁶ ⁴²⁷ ⁴²⁸ ⁴²⁹ ⁴³⁰ ⁴³¹ ⁴³² ⁴³³ ⁴³⁴ ⁴³⁵ ⁴³⁶ ⁴³⁷ ⁴³⁸ ⁴³⁹ ⁴⁴⁰ ⁴⁴¹ ⁴⁴² ⁴⁴³ ⁴⁴⁴ ⁴⁴⁵ ⁴⁴⁶ ⁴⁴⁷ ⁴⁴⁸ ⁴⁴⁹ ⁴⁵⁰ ⁴⁵¹ ⁴⁵² ⁴⁵³ ⁴⁵⁴ ⁴⁵⁵ ⁴⁵⁶ ⁴⁵⁷ ⁴⁵⁸ ⁴⁵⁹ ⁴⁶⁰ ⁴⁶¹ ⁴⁶² ⁴⁶³ ⁴⁶⁴ ⁴⁶⁵ ⁴⁶⁶ ⁴⁶⁷ ⁴⁶⁸ ⁴⁶⁹ ⁴⁷⁰ ⁴⁷¹ ⁴⁷² ⁴⁷³ ⁴⁷⁴ ⁴⁷⁵ ⁴⁷⁶ ⁴⁷⁷ ⁴⁷⁸ ⁴⁷⁹ ⁴⁸⁰ ⁴⁸¹ ⁴⁸² ⁴⁸³ ⁴⁸⁴ ⁴⁸⁵ ⁴⁸⁶ ⁴⁸⁷ ⁴⁸⁸ ⁴⁸⁹ ⁴⁹⁰ ⁴⁹¹ ⁴⁹² ⁴⁹³ ⁴⁹⁴ ⁴⁹⁵ ⁴⁹⁶ ⁴⁹⁷ ⁴⁹⁸ ⁴⁹⁹ ⁵⁰⁰ ⁵⁰¹ ⁵⁰² ⁵⁰³ ⁵⁰⁴ ⁵⁰⁵ ⁵⁰⁶ ⁵⁰⁷ ⁵⁰⁸ ⁵⁰⁹ ⁵¹⁰ ⁵¹¹ ⁵¹² ⁵¹³ ⁵¹⁴ ⁵¹⁵ ⁵¹⁶ ⁵¹⁷ ⁵¹⁸ ⁵¹⁹ ⁵²⁰ ⁵²¹ ⁵²² ⁵²³ ⁵²⁴ ⁵²⁵ ⁵²⁶ ⁵²⁷ ⁵²⁸ ⁵²⁹ ⁵³⁰ ⁵³¹ ⁵³² ⁵³³ ⁵³⁴ ⁵³⁵ ⁵³⁶ ⁵³⁷ ⁵³⁸ ⁵³⁹ ⁵⁴⁰ ⁵⁴¹ ⁵⁴² ⁵⁴³ ⁵⁴⁴ ⁵⁴⁵ ⁵⁴⁶ ⁵⁴⁷ ⁵⁴⁸ ⁵⁴⁹ ⁵⁵⁰ ⁵⁵¹ ⁵⁵² ⁵⁵³ ⁵⁵⁴ ⁵⁵⁵ ⁵⁵⁶ ⁵⁵⁷ ⁵⁵⁸ ⁵⁵⁹ ⁵⁶⁰ ⁵⁶¹ ⁵⁶² ⁵⁶³ ⁵⁶⁴ ⁵⁶⁵ ⁵⁶⁶ ⁵⁶⁷ ⁵⁶⁸ ⁵⁶⁹ ⁵⁷⁰ ⁵⁷¹ ⁵⁷² ⁵⁷³ ⁵⁷⁴ ⁵⁷⁵ ⁵⁷⁶ ⁵⁷⁷ ⁵⁷⁸ ⁵⁷⁹ ⁵⁸⁰ ⁵⁸¹ ⁵⁸² ⁵⁸³ ⁵⁸⁴ ⁵⁸⁵ ⁵⁸⁶ ⁵⁸⁷ ⁵⁸⁸ ⁵⁸⁹ ⁵⁹⁰ ⁵⁹¹ ⁵⁹² ⁵⁹³ ⁵⁹⁴ ⁵⁹⁵ ⁵⁹⁶ ⁵⁹⁷ ⁵⁹⁸ ⁵⁹⁹ ⁶⁰⁰ ⁶⁰¹ ⁶⁰² ⁶⁰³ ⁶⁰⁴ ⁶⁰⁵ ⁶⁰⁶ ⁶⁰⁷ ⁶⁰⁸ ⁶⁰⁹ ⁶¹⁰ ⁶¹¹ ⁶¹² ⁶¹³ ⁶¹⁴ ⁶¹⁵ ⁶¹⁶ ⁶¹⁷ ⁶¹⁸ ⁶¹⁹ ⁶²⁰ ⁶²¹ ⁶²² ⁶²³ ⁶²⁴ ⁶²⁵ ⁶²⁶ ⁶²⁷ ⁶²⁸ ⁶²⁹ ⁶³⁰ ⁶³¹ ⁶³² ⁶³³ ⁶³⁴ ⁶³⁵ ⁶³⁶ ⁶³⁷ ⁶³⁸ ⁶³⁹ ⁶⁴⁰ ⁶⁴¹ ⁶⁴² ⁶⁴³ ⁶⁴⁴ ⁶⁴⁵ ⁶⁴⁶ ⁶⁴⁷ ⁶⁴⁸ ⁶⁴⁹ ⁶⁵⁰ ⁶⁵¹ ⁶⁵² ⁶⁵³ ⁶⁵⁴ ⁶⁵⁵ ⁶⁵⁶ ⁶⁵⁷ ⁶⁵⁸ ⁶⁵⁹ ⁶⁶⁰ ⁶⁶¹ ⁶⁶² ⁶⁶³ ⁶⁶⁴ ⁶⁶⁵ ⁶⁶⁶ ⁶⁶⁷ ⁶⁶⁸ ⁶⁶⁹ ⁶⁷⁰ ⁶⁷¹ ⁶⁷² ⁶⁷³ ⁶⁷⁴ ⁶⁷⁵ ⁶⁷⁶ ⁶⁷⁷ ⁶⁷⁸ ⁶⁷⁹ ⁶⁸⁰ ⁶⁸¹ ⁶⁸² ⁶⁸³ ⁶⁸⁴ ⁶⁸⁵ ⁶⁸⁶ ⁶⁸⁷ ⁶⁸⁸ ⁶⁸⁹ ⁶⁹⁰ ⁶⁹¹ ⁶⁹² ⁶⁹³ ⁶⁹⁴ ⁶⁹⁵ ⁶⁹⁶ ⁶⁹⁷ ⁶⁹⁸ ⁶⁹⁹ ⁷⁰⁰ ⁷⁰¹ ⁷⁰² ⁷⁰³ ⁷⁰⁴ ⁷⁰⁵ ⁷⁰⁶ ⁷⁰⁷ ⁷⁰⁸ ⁷⁰⁹ ⁷¹⁰ ⁷¹¹ ⁷¹² ⁷¹³ ⁷¹⁴ ⁷¹⁵ ⁷¹⁶ ⁷¹⁷ ⁷¹⁸ ⁷¹⁹ ⁷²⁰ ⁷²¹ ⁷²² ⁷²³ ⁷²⁴ ⁷²⁵ ⁷²⁶ ⁷²⁷ ⁷²⁸ ⁷²⁹ ⁷³⁰ ⁷³¹ ⁷³² ⁷³³ ⁷³⁴ ⁷³⁵ ⁷³⁶ ⁷³⁷ ⁷³⁸ ⁷³⁹ ⁷⁴⁰ ⁷⁴¹ ⁷⁴² ⁷⁴³ ⁷⁴⁴ ⁷⁴⁵ ⁷⁴⁶ ⁷⁴⁷ ⁷⁴⁸ ⁷⁴⁹ ⁷⁵⁰ ⁷⁵¹ ⁷⁵² ⁷⁵³ ⁷⁵⁴ ⁷⁵⁵ ⁷⁵⁶ ⁷⁵⁷ ⁷⁵⁸ ⁷⁵⁹ ⁷⁶⁰ ⁷⁶¹ ⁷⁶² ⁷⁶³ ⁷⁶⁴ ⁷⁶⁵ ⁷⁶⁶ ⁷⁶⁷ ⁷⁶⁸ ⁷⁶⁹ ⁷⁷⁰ ⁷⁷¹ ⁷⁷² ⁷⁷³ ⁷⁷⁴ ⁷⁷⁵ ⁷⁷⁶ ⁷⁷⁷ ⁷⁷⁸ ⁷⁷⁹ ⁷⁸⁰ ⁷⁸¹ ⁷⁸² ⁷⁸³ ⁷⁸⁴ ⁷⁸⁵ ⁷⁸⁶ ⁷⁸⁷ ⁷⁸⁸ ⁷⁸⁹ ⁷⁹⁰ ⁷⁹¹ ⁷⁹² ⁷⁹³ ⁷⁹⁴ ⁷⁹⁵ ⁷⁹⁶ ⁷⁹⁷ ⁷⁹⁸ ⁷⁹⁹ ⁸⁰⁰ ⁸⁰¹ ⁸⁰² ⁸⁰³ ⁸⁰⁴ ⁸⁰⁵ ⁸⁰⁶ ⁸⁰⁷ ⁸⁰⁸ ⁸⁰⁹ ⁸¹⁰ ⁸¹¹ ⁸¹² ⁸¹³ ⁸¹⁴ ⁸¹⁵ ⁸¹⁶ ⁸¹⁷ ⁸¹⁸ ⁸¹⁹ ⁸²⁰ ⁸²¹ ⁸²² ⁸²³ ⁸²⁴ ⁸²⁵ ⁸²⁶ ⁸²⁷ ⁸²⁸ ⁸²⁹ ⁸³⁰ ⁸³¹ ⁸³² ⁸³³ ⁸³⁴ ⁸³⁵ ⁸³⁶ ⁸³⁷ ⁸³⁸ ⁸³⁹ ⁸⁴⁰ ⁸⁴¹ ⁸⁴² ⁸⁴³ ⁸⁴⁴ ⁸⁴⁵ ⁸⁴⁶ ⁸⁴⁷ ⁸⁴⁸ ⁸⁴⁹ ⁸⁵⁰ ⁸⁵¹ ⁸⁵² ⁸⁵³ ⁸⁵⁴ ⁸⁵⁵ ⁸⁵⁶ ⁸⁵⁷ ⁸⁵⁸ ⁸⁵⁹ ⁸⁶⁰ ⁸⁶¹ ⁸⁶² ⁸⁶³ ⁸⁶⁴ ⁸⁶⁵ ⁸⁶⁶ ⁸⁶⁷ ⁸⁶⁸ ⁸⁶⁹ ⁸⁷⁰ ⁸⁷¹ ⁸⁷² ⁸⁷³ ⁸⁷⁴ ⁸⁷⁵ ⁸⁷⁶ ⁸⁷⁷ ⁸⁷⁸ ⁸⁷⁹ ⁸⁸⁰ ⁸⁸¹ ⁸⁸² ⁸⁸³ ⁸⁸⁴ ⁸⁸⁵ ⁸⁸⁶ ⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸ ⁸⁸⁹ ⁸⁹⁰ ⁸⁹¹ ⁸⁹² ⁸⁹³ ⁸⁹⁴ ⁸⁹⁵ ⁸⁹⁶ ⁸⁹⁷ ⁸⁹⁸ ⁸⁹⁹ ⁹⁰⁰ ⁹⁰¹ ⁹⁰² ⁹⁰³ ⁹⁰⁴ ⁹⁰⁵ ⁹⁰⁶ ⁹⁰⁷ ⁹⁰⁸ ⁹⁰⁹ ⁹¹⁰ ⁹¹¹ ⁹¹² ⁹¹³ ⁹¹⁴ ⁹¹⁵ ⁹¹⁶ ⁹¹⁷ ⁹¹⁸ ⁹¹⁹ ⁹²⁰ ⁹²¹ ⁹²² ⁹²³ ⁹²⁴ ⁹²⁵ ⁹²⁶ ⁹²⁷ ⁹²⁸ ⁹²⁹ ⁹³⁰ ⁹³¹ ⁹³² ⁹³³ ⁹³⁴ ⁹³⁵ ⁹³⁶ ⁹³⁷ ⁹³⁸ ⁹³⁹ ⁹⁴⁰ ⁹⁴¹ ⁹⁴² ⁹⁴³ ⁹⁴⁴ ⁹⁴⁵ ⁹⁴⁶ ⁹⁴⁷ ⁹⁴⁸ ⁹⁴⁹ ⁹⁵⁰ ⁹⁵¹ ⁹⁵² ⁹⁵³ ⁹⁵⁴ ⁹⁵⁵ ⁹⁵⁶ ⁹⁵⁷ ⁹⁵⁸ ⁹⁵⁹ ⁹⁶⁰ ⁹⁶¹ ⁹⁶² ⁹⁶³ ⁹⁶⁴ ⁹⁶⁵ ⁹⁶⁶ ⁹⁶⁷ ⁹⁶⁸ ⁹⁶⁹ ⁹⁷⁰ ⁹⁷¹ ⁹⁷² ⁹⁷³ ⁹⁷⁴ ⁹⁷⁵ ⁹⁷⁶ ⁹⁷⁷ ⁹⁷⁸ ⁹⁷⁹ ⁹⁸⁰ ⁹⁸¹ ⁹⁸² ⁹⁸³ ⁹⁸⁴ ⁹⁸⁵ ⁹⁸⁶ ⁹⁸⁷ ⁹⁸⁸ ⁹⁸⁹ ⁹⁹⁰ ⁹⁹¹ ⁹⁹² ⁹⁹³ ⁹⁹⁴ ⁹⁹⁵ ⁹⁹⁶ ⁹⁹⁷ ⁹⁹⁸ ⁹⁹⁹ ¹⁰⁰⁰		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Character of Document, with limitations, where appropriate, of the relevant passage	Relevance to Claim No.
X	US, A, 9 493 652 (NARTHSUN C.V.) 3 February 1970 see column 1, line 69 - column 2, line 10 see column 4, line 80 - line 75 see column 7; example 7 see claims 1, 7	1, 2, 5, 6, 10
A	DATABASE WPIL Section Ch. Week 6438 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-185467 & JP, A, 59 104 324 (FUJI REVID KK) 16 June 1984 see abstract	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 2, 9 January 1978, Columbus, Ohio, US; abstracts no. 13842u, TRAITEROVA E. ET AL 'Adjuvants in tablet technology' page 298; see abstract & LEX. 082, vol. 26, no. 3-4, pages 237 - 239	1

国際調査報告

ML 9300138
SA 76484

This report contains the search results relating to the patent application in the above-mentioned international search report.
The documents are so classified as to the European Patent Office (EPO) file no.
The European Patent Office is so far made for those publications which are given for the purpose of information. 23/08/91

Patent document used in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
WO-A-8900045	12-01-89	DE-A- 3721574 AU-A- 2124588 EP-A- 0370849	12-01-89 30-01-89 30-05-90
WO-A-8900601	26-01-89	US-A- 4859377 AU-A- 2080788 EP-A- 0366717 JP-T- 3503844	22-08-89 13-02-89 09-05-90 25-04-91
US-A-5493652	03-02-70	None	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN

(72)発明者 バン・デル・ルグト, ジャン・ピーター
オランダ国エヌエール3822イーティ アマ
ースフォールト・リートフェルデルフ38

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.